2.7.6.9 A phase 1b/2, multicenter, open-label, dose escalation study of encorafenib in combination with binimetinib in adult patients with BRAF V600-dependent advanced solid tumors（CMEK162X2110 試験）（評価資料）

2.7.6.9.1 試験方法の概要

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（CMEK162X2110 試験）

項目	内容
治験の標題	A phase 1b/2, multicenter, open-label, dose escalation study of encorafenib in combination with binimetinib in adult patients with BRAF V600-dependent advanced solid tumors
治験実施計画書番号	CMEK162X2110
治験実施医療機関	5 カ国（欧州，米国，オーストラリア，カナダ及びシンガポール）／計 17 施設
公表文献	J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9007)
治験期間	治験開始日：2012 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅰb 相／第Ⅱ相
目的	本報告には，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日時点での第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の 2 剤併用療法（第 1 群～第 3 群）のみ，結果を記載する． 主要目的： 第Ⅰb 相試験：V-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ B1（BRAF）V600 依存性進行固形がんの被験者を対象に，encorafenib＋binimetinib（2 剤併用療法）及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib（3 剤併用療法）の最大耐用量（MTD）及び／又は第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）を決定する． 第Ⅱ相試験：以下の各被験者集団を対象に，encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の臨床効果を評価する： ・ 第 1 群（2 剤併用療法）：BRAF V600 変異陽性転移性大腸がん（mCRC）の被験者 ・ 第 2 群（2 剤併用療法）：前治療で選択的 BRAF 阻害薬（BRAFi）の投与後に進行（PD）した BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 ・ 第 3 群（2 剤併用療法）及び第 A 群（3 剤併用療法）：選択的 BRAFi 未治療の BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 副次目的： ・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の安全性及び忍容性を評価する． ・ 第Ⅰb 相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の単回投与及び反復投与の薬物動態を検討する． ・ 第Ⅰb 相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の予備的な抗腫瘍効果を評価する． ・ 第Ⅱ相試験：第Ⅱ相試験の被験者集団を対象に encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の臨床的有効性を詳細に評価する． ・ 第Ⅱ相試験：腫瘍組織中の V-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子（RAF）／分裂促進因子活性化蛋白キナーゼ（MEK）／細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）及び上皮増殖因子受容体（EGFR）／ホスファチジルイノシトール 3’キナーゼ（PI3K）／AKT シグナル伝達に関する分子のベースライン時の特性を検討する． 探索的目的： ・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：腫瘍組織及び皮膚組織での encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の薬力学的作用並びに臨床効果との関連性を評価する．

	・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：腫瘍組織中の RAF/MEK/ERK 及び PI3K/AKT シグナル伝達（2 剤及び 3 剤併用療法）に関する分子のベースライン時の状態，サイクリン D-サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 経路（3 剤併用療法）のベースライン時の分子異常並びに臨床効果との関連性を評価する． ・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：腫瘍組織（再発患者から採取した腫瘍組織も含む）及び血液中の encorafenib＋binimetinib 又は encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の作用機序に関連するマーカーの変化（及び関連性），臨床効果及び耐性を検討する． ・ 第Ⅱ相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の薬物動態-薬力学的作用を探索する．［第 2 群，第 3 群及び第 A 群（及び薬物動態試料を採取した場合は第 1 群）］ 第Ⅱ相試験：2 剤併用療法（第 3 群）と 3 剤併用療法（第 A 群）で治療した被験者を対象とした抗腫瘍効果の予備的な類似点及び相違点を評価する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，用量漸増試験
治験方法	本試験は，encorafenib＋binimetinib の 2 剤併用療法の MTD 及び RP2D を決定する多施設共同，非盲検，用量設定，第Ⅰb 相用量漸増試験であり，続く第Ⅱ相パートでは，特定の被験者集団を対象に併用療法の臨床効果及び安全性を評価した． 治験デザインを図 2.7.6.9-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した． <u>第Ⅰb 相試験</u> 本試験の用量漸増パートは，BRAF V600 変異陽性進行性固形がんを有する成人患者を対象とし，2 剤併用療法で 18 名以上を登録することとした．用量漸増は，ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）に従った．各判断時点で，適応的 BLRM によって，過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原則を満たす併用の上限を推定した．得られた毒性情報，薬物動態，薬力学，有効性及び適応的 BLRM による結果を用いて，次群の用量を決定した．MTD が決定されるまで及び／又は治験依頼者及び実施医療機関の医師との間で，これ以上の用量漸増は有用性がないと判断される合意が得られるまで，異なる用量の組合せを検討した． <u>第Ⅱ相試験</u> 2 剤併用療法の MTD 及び RP2D を決定後，3 投与群のいずれかに被験者を登録した．第 1 群は有効な標準治療薬がほかにない BRAF V600 変異陽性 mCRC の被験者 28 名，第 2 群は前治療で選択的 BRAFi の投与後に進行した BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 41 名，第 3 群は選択的 BRAFi 未治療の BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 40 名とした． 第 1 群ですべての被験者数の 50%（14 名）が 4 サイクルの投与を終了した時点で中間解析を実施する計画とし，治療効果がなく無効の場合に早期中止することを可能とした．しかし，計画された被験者数に到達する前に第 1 群の募集を終了したため，中間解析は実施しなかった． 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験の被験者は，PD，許容できない毒性発現又は同意の撤回のいずれかが生じるまで 4 週間サイクルで投与を継続した．安全性の評価として，治験薬最終投与後最長 30 日間すべての被験者を追跡調査した．本試験の第Ⅱ相パートに登録し，PD 以外の理由で投与を中止した被験者の PD について追跡調査した．本試験の第Ⅱ相パートに登録したすべての被験者の生存について追跡調査した． 各実施医療機関の医師は，固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版によって，第 1 サイクル終了時（第Ⅱ相パートに登録した被験者は該当せず），第 2 サイクル終了時，その後治験薬投与期間中 8 週間（2 サイクル）ごとに PD が認められるまで腫瘍評価を行った．
被験者数	計画時（2 剤併用療法）： ・ 約 127 名［第Ⅰb 相試験：18 名，第Ⅱ相試験：109 名（第 1 群：28 名，第 2 群：41 名及び第 3 群：40 名）］ 登録時（2 剤併用療法）：

	・ 126 名［第Ⅰb 相試験：47 名，第Ⅱ相試験：79 名（第 1 群：11 名，第 2 群：26 名及び第 3 群：42 名）］ 解析時（2 剤併用療法）： Full Analysis Set（FAS）及び Safety Set：126 名（第Ⅰb 相試験：47 名，第Ⅱ相試験：79 名）
対象	第Ⅰb 相試験：BRAF V600E 変異陽性若しくはほかの BRAF V600 変異陽性局所進行若しくは転移性悪性黒色腫，mCRC 又はほかの固形がんの患者 第Ⅱ相試験（2 剤併用療法）： 第 1 群：有効な標準治療薬がほかにない BRAF V600 変異陽性 mCRC の患者 第 2 群：前治療で選択的 BRAFi の投与後に進行した BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の患者 第 3 群：選択的 BRAFi 未治療の BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の患者
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した． 1. 18 歳以上 2. 用量漸増試験（第Ⅰb 相試験）：局所進行又は転移性悪性黒色腫（AJCC の分類に基づくステージⅢB～Ⅳ）と組織学的に確定診断された患者，切除不能の進行期 mCRC と確定診断された患者，治験依頼者との合意に基づくその他の固形がんの患者で，前治療の抗腫瘍治療後に進行した腫瘍又はほかに有効な標準治療のない腫瘍を有する患者 第Ⅱ相試験第 1 群（2 剤併用療法）：ほかに有効な標準治療のない切除不能の進行期 mCRC と確定診断された患者 第Ⅱ相試験第 2 群（2 剤併用療法）：前治療の選択的 BRAFi 投与後に進行した局所進行又は転移性悪性黒色腫（AJCC 分類に基づくステージⅢB～Ⅳ）と組織学的に確定診断された患者 3. 第Ⅱ相試験第 3 群（2 剤併用療法）及び第 A 群（3 剤併用療法）：選択的 BRAFi 未治療の局所進行又は転移性悪性黒色腫（AJCC 分類に基づくステージⅢB～Ⅳ）と組織学的に確定診断された患者 4. BRAF V600E 変異陽性又はその他の BRAF V600 変異陽性の診断記録を有する患者 5. RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 6. 世界保健機関（WHO）Performance status が 2 以下の患者 7. 妊娠する可能のある女性は，治験薬投与開始前 72 時間以内に実施した血清妊娠検査で陰性であること 8. 同意文書及び説明文書を理解することができ，自らの自由意思により同意文書への署名が可能であり，かつ本試験の来院スケジュール及び治験実施計画書に定めるその他の要件を遵守することができる患者．文書による同意は，すべてのスクリーニング手順開始前に取得すること 9. 第Ⅱ相試験：スクリーニング／ベースライン時に新規の腫瘍組織が採取可能な患者（各実施医療機関での事前スクリーニング中に，治験依頼者指定の検査施設に提出できる十分な新規の腫瘍組織を採取できていない場合）．試験登録前 2 カ月以内に最後の抗腫瘍治療後の腫瘍組織を採取した場合，この保存された腫瘍組織を新規の腫瘍組織の代わりに使用できることとした．
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した． 1. 第Ⅰb 相試験のみ：過去に RAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用投与後に PD が認められた患者 2. 症候性又は未治療の軟膜疾患を有する患者 3. 症候性脳転移を有する患者．過去に副腎皮質ステロイド療法を受けていない無症候性脳転移の患者の登録は可とした．脳転移は，画像で安定していることが確認されていること［例：スクリーニング時に実施した脳磁気共鳴画像法（MRI）によって進行性脳転移の所見が現時点で認められないことが示されている］．酵素誘導作用がある抗てんかん薬の投与を受けている患者は不可とした．3 剤併用療法スクリーニング時に脳のコンピュータ断層撮影（CT）/MRI によって検出された脳転移の患者は除外した． 4. 急性膵炎又は慢性膵炎を有する患者 5. 網膜疾患［中心性漿液性網膜症（CSR），網膜静脈閉塞症（RVO）など］

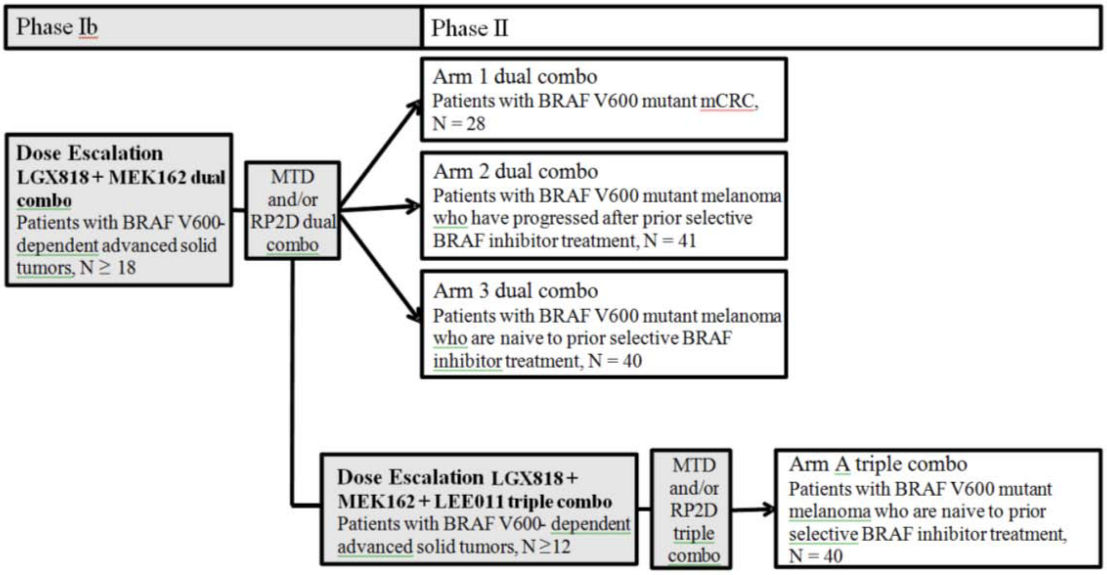
	又はベースライン時に眼科学的検査によって CSR/RVO の危険因子（視神経乳頭陥没，視野欠損，眼圧が 21 mmHg 超）を有すると判断された既往歴又は所見を有する患者 6. 臨床的に重要な心疾患又は以下のいずれかを含む心事象を有する患者 ・ 治療を必要とするうっ血性心不全（NYHA 分類≧Grade 2），左室駆出率（LVEF）がマルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーにより＜45%（3 剤併用療法の注意：施設の基準値下限と比較し LVEF が低い患者も試験から除外する）若しくはコントロール不良の高血圧（WHO-ISH を参照） ・ 臨床的に重要な心室性不整脈又は心房細動歴又は所見を有する患者 ・ 治験薬投与開始前 12 カ月以内の臨床的に重要な安静時徐脈 ・ 治験薬投与開始前 12 カ月以内の不安定狭心症又は症候性心膜炎 ・ 治験薬投与開始前 12 カ月以内の急性心筋梗塞 ・ 2 剤併用療法：Fridericia 式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が＞480 ms の患者．3 剤併用療法：スクリーニング時に 3 回測定した QTcF の平均値が＞450 ms 又はスクリーニング時に不確定（判読不能又は解釈不能）の患者 ・ 3 剤併用療法：治験薬投与開始前 12 カ月以内に心室性頻脈性不整脈，完全左脚ブロック又は右脚ブロックかつ左脚前枝ブロック（二束ブロック）の既往歴又は所見を有する患者 ・ 3 剤併用療法：先天性 QT 延長症候群又は予測できない心臓突然死の家族歴を有する患者 ・ 3 剤併用療法：治験薬投与開始前 3 カ月以内に心臓ペースメーカー又は植え込み型除細動器を必要とする心疾患又はその他の臨床的に重要な心疾患（うっ血性心不全，心筋症の記録など） 7. スクリーニング／ベースライン時に以下の臨床検査値を有する患者 ・ 好中球数：＜1.5×10^9/L ・ 血小板数：＜100×10^9/L ・ ヘモグロビン：＜9.0 g/dL ・ 血清クレアチニン：1.5×基準値上限，又はクレアチニンクリアランス計算値又は実測値：＜50%×基準値下限 ・ 血清総ビリルビン：＞1.5×基準値上限 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：＞2.5×基準値上限，及び／又は肝転移の患者：＞5×基準値上限 ・ 3 剤併用療法：血清マグネシウム，カリウム，ナトリウム，無機リン酸及びカルシウム（血清アルブミンによる補正値）：＜基準値下限，又は治験薬投与開始前に基準値以内にサプリメントで補正不可及びプロトロンビン時間／国際標準比又は活性化部分トロンボプラスチン時間：＞1.5×基準値上限 8. encorafenib，binimetinib 又は ribociclib の経口吸収に対して顕著に影響しうる胃腸（GI）機能障害又は GI 疾患（潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群，小腸切除など）の患者 9. 悪性腫瘍歴又は所見を有する患者．対象外：適切な治療を受けた基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がん，治癒的治療を実施し，試験登録前 3 年以上再発の所見が認められない子宮頸上皮内がん，又は治癒的治療を実施し，試験登録前 3 年以上再発の所見が認められないその他の固形がん 10. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠はヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性（＞5 mIU/mL）で確認することとし，受胎から妊娠期間を終了するまでの女性の状態とする．生理学的に妊娠可能な女性は，すべて妊娠する可能性があるとみなし，試験中及び治験薬投与中止後 3 カ月間にわたり，効果の高い避妊法を使用しない場合は，本試験への参加を不可とした．効果の高い避妊法を以下に示す． ・ 完全な禁欲 ・ 男性又は女性の避妊手術 ・ 以下のいずれか 2 つの避妊法を組み合わせること（a＋b，a＋c，b＋c）

	a 経口避妊薬，注射用避妊薬，避妊用インプラントホルモン性避妊法 b 子宮内避妊具又は子宮内システム c バリア式の避妊法：殺精子剤／ゲル／フィルム／クリーム／膣座薬付きのコンドーム又は密封キャップ（ペッサリー又は頸管キャップ／アーチ型キャップ） 閉経後の女性は本試験に登録可能とした．女性は，12 カ月の自然無月経でかつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 カ月の自然無月経であり，卵胞刺激ホルモン値が 40 mIU/mL 超の場合，スクリーニングの 6 週間以上前に両側卵巣摘出術を受けた（子宮摘出の有無を問わない）場合又は卵管結紮した場合，閉経後若しくは妊娠する可能性がないと判断する．卵巣摘出単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル評価によって確認されたときに，妊娠する可能性がないと判断する．性的に活動的な男性は，試験期間中及び治験薬投与中止後半減期の 5 倍の期間には性交中にコンドームを使用し，この期間中に妊娠させてはならない．精管切除した男性は，精液を介した治験薬の送達を避けるために，コンドームを使用する必要がある． 11. 過去 6 カ月以内に一過性虚血発作，脳血管障害，深部静脈血栓症，肺塞栓症などの血栓塞栓症又は脳血管事象の既往歴を有する患者 12. 4 週間（ニトロソウレア，マイトマイシン C は 6 週間）以内に骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法，化学療法又は生物学的療法（抗体など）を受けた患者，低分子治療薬の継続投与又は間欠的投与，若しくは治験薬の投与を，当該薬物の血中消失半減期の 5 倍の期間以内（半減期が不明な場合は 4 週間以内）に受けた患者，若しくは上記治療による副作用（脱毛症を除く）から回復していない患者 13. 治験薬投与開始前 2 週間以内に大手術を受けた患者又は過去の手術から十分に回復していない患者 14. ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 15. その他，重度の急性又は慢性の内科学的疾患，精神疾患若しくは臨床検査値異常により本試験への参加や治験薬投与に伴うリスクを増大させる，若しくは試験結果の解釈に影響する可能性があり，本試験への参加が不適切であると実施医療機関の医師が判断した患者 16. 3 剤併用療法：補正した QT 間隔の延長を引き起こす，又はヒトでトルサード・ド・ポアントを誘発することが知られている薬剤を使用している患者及びサイクル 1 の Day 1 の 7 日前に投与を中止した患者 17. 3 剤併用療法：チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な誘導作用を有する薬剤及び漢方薬又は治療域の狭い CYP3A4 の基質である薬剤を使用している患者，かつサイクル 1 の Day 1 の 7 日前に投与を中止できなかった患者 18. 強力な CYP3A4 の阻害剤を使用している患者
被験薬 用量	encorafenib 10 mg，25 mg，50 mg 及び 100 mg：経口用カプセル剤 binimetinib 15 mg：経口用フィルムコーティング錠剤
投与方法	Encorafenib は 1 日 1 回（QD）及び binimetinib は 12±2 時間間隔で 1 日 2 回（BID）経口投与した．1 サイクルは 28 日間とした． 毎日朝のほぼ同一の時刻に約 250 mL の水で治験薬を服用するよう被験者に指示した．すべての投与日において，被験者は朝の治験薬投与前 2 時間は絶食し，encorafenib 及び binimetinib 投与後 2 時間は食事を控えた．Binimetinib の 2 回目の投与時は，食事の有無を問わず水で投与した．
治験期間	PD，その後の治療を妨げる許容できない毒性の発現，実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで 2 剤併用療法を継続することとした．
併用療法	2 剤併用療法中は以下の療法を禁止した． ・ 他の試験的治療 ・ 抗腫瘍療法（化学療法，生物学的療法若しくは放射線療法，骨髄予備能の 25%超に影響を及ぼす緩和放射線療法及び手術）．このような治療が被験者に必要な場合は，投与を中止することとした． ・ 強力な CYP3A4 の阻害剤の併用
評価基準	有効性： 第 I b 相試験

	・ 副次評価項目：ORR 第Ⅱ相試験 ・ 主要評価項目：第 1 群の病勢コントロール率（DCR），第 2 群及び第 3 群／A 群の客観的奏効率（ORR） ・ 副次評価項目：無増悪生存期間（PFS），奏効までの時間（TTR），奏効期間（DOR），全生存期間（OS），可能な場合は腫瘍縮小効果又は耐性の予測マーカーを評価 ・ 探索的評価項目：第 2 群，第 3 群及び A 群（及び薬物動態試料を採取した場合は第 1 群）において，血漿濃度及び腫瘍の治療前及び治療中のリン酸 ERK 及びリン酸 pRB レベル（3 剤併用療法の場合のみ）の PD 変化，並びに CT による SPRY4 及び DUSP6 値の変化の相関性を評価．また，RECIST 1.1 版により ORR，PFS，TTR 及び DOR 並びに OS を評価． 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験 ・ 探索的評価項目：可能な場合，腫瘍及び皮膚の治療前及び治療中のリン酸 ERK 及びリン酸 pRB レベルの PD 変化の評価（CT による SPRY4 及び DUSP6 値の変化），突然変異の状態（2 剤及び 3 剤併用療法の場合には NRAS，PTEN，c-Kit，PIK3CA，p16，CCND1，CDK4 など）及び PTEN 発現並びに腫瘍反応との相関性の評価，ベースライン，治療中及び／又は腫瘍進行時の被験者の腫瘍組織のエキソームシーケンシング及びプロテオミックプロファイル（蛋白質の過剰発現又は活性化など）により評価された分子プロファイルの変化（遺伝子の突然変異，増幅及び／又は欠落など）を評価． 薬物動態： 第Ⅰb 相／第Ⅱ相の部分集団において，2 剤併用療法の単回及び反復投与時の薬物動態評価として，血漿中濃度推移並びに encorafenib，binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態パラメータにより評価した． 安全性： 第Ⅰb 相試験の主要目的として，2 剤併用時の MTD 及び RP2D を用量制限毒性（DLT）の発現頻度として評価した．第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験の副次目的として，2 剤併用の安全性及び忍容性を発現した有害事象の重症度により評価した．安全性の評価は理学的検査，バイタルサイン，体重，Performance status，心電図（ECG），心臓イメージング，眼科学的検査，臨床検査を実施し，すべての非重篤及び重篤な有害事象を収集した．毒性評価は米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.0 に基づき実施した．
統計的手法	有効性： すべての有効性の解析は，特に指定がない限り FAS を用いた． 全評価項目は，第Ⅰb 相試験では投与群別，第Ⅱ相試験では被験者群別及び全体で要約した．アダプティブデザインに基づくベイズ流の解析を計画していたが，実施せず，DCR 及び ORR の実測値を示した．DCR 及び ORR は，Clopper-Pearson 法により，対応する正確な 95%信頼区間（CI）とともに示した．PFS，TTR 及び DOR は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，生存期間の中央値の 95%CI とともに示した．初回投与日から死亡日までの期間とした OS を Kaplan-Meier 法を用いて推定し，生存期間中央値の 95%CI とともに示し，3，6，9，12，15 及び 18 カ月時の生存確率を示した． 薬物動態： すべての薬物動態解析は，特に指定がない限り FAS を用いた．薬物動態パラメータ（Cmax，Cmax,ss，Ctrough，Ctrough,ss，AUCinf，AUClast，AUClast,ss，AUCtau，AUCtau,ss，T1/2，T1/2,ss，RA，CL/F，CL,ss/F，Vz/F，Vz,ss/F，Tmax，Tmax,ss，Tlast 及び Tlast,ss）を必要に応じて算出した．薬物動態パラメータは，適切な統計を用いて一覧表に示した．Tmax 及び Tlast については，中央値，最小値及び最大値を算出した．その他の薬物動態パラメータについては，平均値，標準偏差，CV 平均値，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値及び最大値を算出した．薬物動態パラメータの算出から除外し，その旨を一覧表で表示した血漿中濃度は，要約統計量の算出からも除外した．

	主な薬物動態パラメータについては，混合効果モデルを用いて用量比例性，反復投与による累積の程度を評価した． Encorafenib 及び binimetinib の用量比例性は，AUCτ,ss 及び Cmax,ss について評価した． 分散分析は，被験者をランダム効果とし，log（用量）を固定効果とした混合効果モデルを用い，対数変換したパラメータで実施した． 安全性： すべての安全性の解析は，特に指定がない限り Safety Set を用いた． 第Ⅰb 相試験のみ 併用投与の MTD は，2 剤併用に対する 5 パラメータ BLRM を用いて，用量決定解析対象集団（DDS）を対象に第 1 サイクルでの DLT 発生確率に基づいて推定した． 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験 特に指定がない限り有害事象の発現頻度を器官別大分類（SOC）ではアルファベット順に，各 SOC 内の基本語（PT）では発現頻度の高い順に示した．また，有害事象の発現頻度及び割合も示した．バイタルサインのデータはパラメータ，投与群，被験者及び測定時点（サイクル）ごとに一覧表で示し，ベースライン後のバイタルサインの異常値（両方向，すなわち臨床的に顕著な高値及び低値）を 1 つ以上有する被験者数及びその割合を集計した． 試験期間中の臨床検査値の異常について，臨床検査値パラメータごとに，最大の重症度を用い，シフトテーブル（ベースラインからベースライン後の臨床検査値異常へのシフト）で要約した．WHO Performance scale の分類に関する頻度及び割合は来院別に要約した．心電図検査値は，Fridericia 式補正法及び Bazett 式補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔，心拍数，PR 間隔，QT 間隔及び QRS 間隔のパラメータについて，来院別に要約した．LVEF の低下を示す心臓イメージングについて，CTC の最大のグレードに基づいて一覧表で示した．すべての皮膚検査及び眼科学的検査のデータについては，一覧表でのみ示した． 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 18.1 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．Grade 5 は使用しないこととした．

図 2.7.6.9-1　治験デザイン（CMEK162X2110 試験）



Abbreviations: *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; LEE011 = ribocicilib; LGX818 = encorafenib; mCRC = metastatic colorectal cancer; MEK162 = binimetinib; MTD = maximum tolerated dose; N = number of patients; RP2D = recommended Phase 2 dose.
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Figure 1］

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**10**	**201**	**11**	**202**		**13**	**14**		**777**			**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**28**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**≤ 14 days from last dose**				
Molecular pre-screening informed consent, if applicable	X																					
Documented *BRAF* mutation		X																				
Obtain Study informed consent		X																				
Demography	X[a] (if needed)	X																				
Inclusion/exclusion criteria		X																				
Relevant medical history/current medical conditions		X																				
Diagnosis and extent of cancer		X																				

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 1）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**10**	**201**	**11**	**202**		**13**	**14**		**777**			**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**28**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**≤ 14 days from last dose**				
Prior antineoplastic therapy		X																				
Prior/concomitant medications		X	CONTINUOUS																			
Physical examination		X	X		X[g]	X		X[g]		X		X[g]			X	C3[b,g]		X				
Vital signs		X	X		X[g]	X		X[g]		X		X			X	C3[g]		X				
Performance status (WHO)		X	X		X[g]	X				X		X[g]			X	C3[g]		X				
Height		X																				
Weight		X	X							X					X			X				
Hematology		X	X		X	X		X		X		X			X	C3		X				
Clinical chemistry		X	X		X	X		X		X		X			X	C3		X				
Additional LFT											X		X			C4						
Coagulation		X	X							X					X			X				
Urinalysis (and 24-hour urine collection, if applicable)		X	X			X				X					X			X				

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 2）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**10**	**201**	**11**	**202**		**13**	**14**		**777**			**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**28**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**≤ 14 days from last dose**				
Pregnancy test		X								X					X			X				
Dermatologic evaluation		X													C3, C5 etc.			X				
Ophthalmologic examination		X				X				X		X			X			X				
ECG 12-lead		X	X			X				X		X			X			X				
Cardiac imaging		X								X					C5, C8 C11[f]			X				
Tumor imaging assessments (RECIST 1.1)		X							X[c,g]					X			C4,C6 etc.	X		X		
Brain MRI/CT scan		X[h]																				
Phone calls for disease progression FU, if applicable																				X (monthly)		
Adverse events	X (procedure-related SAEs only)	CONTINUOUS																				

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 3）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**10**	**201**	**11**	**202**		**13**	**14**		**777**			**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**28**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**≤ 14 days from last dose**				
encorafenib administration			CONTINUOUS																			
binimetinib administration			CONTINUOUS																			
ribociclib administration (for triple combination)			3 week on, 1 week off schedule (once daily for 21 days followed by a 7-day rest (28-day cycle).																			
Blood for PK (up to Cycle 10), not for Phase 2 Arm 1 unless required			X	X		X	X			X					X							
Archival tumor sample (paraffin block/slides) with an accompanying pathology report		X																				
Fresh tumor sample from biopsy/resection	X (if needed)	X[d]					X											X (at relapse)		X (at relapse)		
Fresh skin biopsy (only applicable for those patients from whom fresh tumor sample is collected)		X					X											X (at relapse)		X (at relapse)		
Blood for genetic analysis							X (or any other visit)															

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 4）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**10**	**201**	**11**	**202**		**13**	**14**		**777**			**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**28**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**≤ 14 days from last dose**				
Phone calls for survival FU (every 3 months)																				X		X
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment																		X	X	X		X
End of study evaluation																					X[e]	

Abbreviations: *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; C = cycle; CT = computed topography; ECG = electrocardiogram; eCRF = electronic case report form; EOT = end of treatment; FU = follow-up; LFT = liver function test; MRI = magnetic resonance imaging; PK = pharmacokinetics, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAE = serious adverse event, SEC = study evaluation completion; WHO = World Health Organization.

[a] For only those patients who signed the molecular pre-screening informed consent; did not have to be repeated at Screening for these patients.

[b] C3 = only during Cycle 3.

[c] Was to be performed between Weeks 3 and 4 of Cycle 1.

[d] Fresh tumor sample was only to be collected at Screening/Baseline if not sufficient fresh tumor tissue was collected during local molecular pre-screening. Please note: Fresh tumor samples were mandatory for all patients in the Phase 2 parts of the study at Screening/Baseline, although archival tissue was acceptable in some cases.

[e] Note: The SEC eCRF was to be completed once the 30-day safety FU period was completed for the Phase 1b patients and for those Phase 2 patients who had progressed during study treatment. For patients enrolled in the Phase 2 parts who discontinued study treatment for any reason other than disease progression, the SEC eCRF was to be completed upon progression, the initiation of subsequent anticancer therapies or death.

[f] Day 1 of every third cycle until Cycle 11 (i.e., Day 1 of Cycles 5, 8 and 11) and Day 1 of every fourth cycle thereafter (i.e., Day 1 of Cycles 15, 19 etc.).

[g] Not applicable for patients enrolled in the Phase 2 parts of the study.

[h] Applicable only for patients enrolled in the triple combination part of the study.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 2］

2.7.6.9.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

第Ⅰb相試験及び第Ⅱ相試験での被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示した．

第Ⅰb 相試験には 47 名を登録し，binimetinib 45 mg をすべての被験者に 1 日 2 回，encorafenib 50 mg を 6 名，100 mg を 5 名，200 mg を 4 名，400 mg を 5 名，450 mg を 13 名，600 mg を 8 名及び 800 mg を 6 名に 1 日 1 回投与した．第Ⅰb 相試験の被験者の 36 名（76.6%）には悪性黒色腫が認められ，41 名（87.2%）は抗悪性腫瘍剤による前治療を受けており，そのうちの 11 名は dabrafenib［9 名（19.1%）］，vemurafenib［14 名（29.8%）］などの BRAF 阻害剤の投与を受けていた．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日で 37 名が治験薬の投与を中止しており，すべての被験者が試験評価を終了していた．10 名が治験薬の投与を継続していた．治験薬の投与を中止した主な理由は，疾患進行 29 名（61.7%）であり，次いで有害事象 4 名（8.5%），同意撤回 2 名（4.3%）及び死亡 2 名（4.3%）であった．

第Ⅱ相試験の 2 剤併用療法には 79 名［第 1 群（mCRC 患者）：11 名，第 2 群（前治療に BRAFi を投与した悪性黒色腫患者）：26 名，第 3 群（BRAFi 未治療の悪性黒色腫患者）：42 名］を登録した．治験依頼者の判断により登録が中断されたため，実際に治験に登録された被験者数は，登録予定数より少なかった．すべての被験者集団で，64 名に encorafenib の開始用量として 600 mg QD を投与し，15 名に encorafenib の開始用量として 450 mg QD を投与した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日で 68 名が治験薬の投与を中止しており，11 名が治験薬の投与を継続していた．治験薬の投与を中止した主な理由は疾患進行 57 名（72.2%）であり，次に有害事象 6 名（7.6%），同意撤回 2 名（2.5%）及び死亡 2 名（2.5%）であった．

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳：第Ⅰb相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Binimetinib 45 mg BID							
Encorafenib QD Dose:	50 mg N = 6 n (%)	100 mg N = 5 n (%)	200 mg N = 4 n (%)	400 mg N = 5 n (%)	450 mg N = 13 n (%)	600 mg N = 8 n (%)	800 mg N = 6 n (%)	All Patients N = 47 n (%)
Patients treated								
Treatment discontinued	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (100)	5 (100)	9 (69.2)	7 (87.5)	5 (83.3)	37 (78.7)
Treatment ongoing[a]	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (30.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	10 (21.3)
Primary reason for treatment discontinuation								
Adverse event(s)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	0	4 (8.5)
Patient withdrew consent	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	2 (4.3)
Death	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	0	2 (4.3)
Disease progression	2 (33.3)	4 (80.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	8 (61.5)	6 (75.0)	4 (66.7)	29 (61.7)
Study evaluation after completion of treatment[b]								
Patients no longer being followed up for SEC	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (100)	5 (100)	9 (69.2)	7 (87.5)	5 (83.3)	37 (78.7)
Patients continuing to be followed up for SEC	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (30.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	10 (21.3)
Primary reason for SEC								
Adverse event(s)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
Patient withdrew consent	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.1)
Lost to follow-up	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (4.3)
Death	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (15.4)	0	1 (16.7)	7(14.9)
New cancer therapy	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	3 (23.1)	2 (25.0)	0	8(17.0)
Follow-up phase completed	0	3 (60.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	4 (30.8)	4 (50.0)	4 (66.7)	18 (38.3)

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; SEC = study evaluation completion.

[a] Patients ongoing at the time of the cutoff, [redacted]20[redacted]

[b] Study evaluation completion corresponds to the evaluation performed 30 days following treatment discontinuation.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 5］

表 2.7.6.9-4　被験者の内訳：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11 n (%)	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26 n (%)	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42 n (%)	All Patients N = 79 n (%)
Patients treated				
Treatment discontinued	10 (90.9)	23 (88.5)	35 (83.3)	68 (86.1)
Treatment ongoing[a]	1 (9.1)	3 (11.5)	7 (16.7)	11 (13.9)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse event(s)	1 (9.1)	2 (7.7)	3 (7.1)	6 (7.6)
Patient withdrew consent	0	0	2 (4.8)	2 (2.5)
Death	0	1 (3.8)	1 (2.4)	2 (2.5)
Disease progression	9 (81.8)	19 (73.1)	29 (69.0)	57 (72.2)
Protocol deviation	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)
Study evaluation after completion of treatment[b]				
Patients no longer being followed for SEC	10 (90.9)	23 (88.5)	33 (78.6)	66 (83.5)
Patients continuing to be followed for SEC	1 (9.1)	3 (11.5)	9 (21.4)	13 (16.5)
Primary reason for SEC				
Adverse event(s)	1 (9.1)	0	0	1 (1.3)
Patient withdrew consent	1 (9.1)	1 (3.8)	2 (4.8)	4 (5.1)
Lost to follow-up	0	1 (3.8)	1 (2.4)	2 (2.5)
Death	4 (36.4)	6 (23.1)	3 (7.1)	13 (16.5)
New cancer therapy	1 (9.1)	7 (26.9)	14 (33.3)	22 (27.8)
Disease progression	0	2 (7.7)	1 (2.4)	3 (3.8)
Follow-up phase completed	3 (27.3)	6 (23.1)	12 (28.6)	21 (26.6)

Abbreviations: *BRAF*i = *BRAF* inhibitor; mCRC = metastatic colorectal cancer; SEC = study evaluation completion.

[b] Patients ongoing at the time of the cutoff, [redacted]20[redacted]

[c] Study evaluation completion corresponds to the evaluation performed 30 days following treatment discontinuation.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 7］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験での人口統計学的特性の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-5 及び表 2.7.6.9-6 に示した.

第Ⅰb 相試験では，白人が 42 名（89.4%），男性が 25 名（53.2%）であった．年齢の中央値は 54 歳（24～89 歳）であり，65 歳未満が 36 名（76.6%）であった．全体で，22 名（46.8%）の ECOG Performance status は 1 であり，残りの 25 名（53.2%）の ECOG Performance status は 0 であった．投与群間の人口学的特性は同程度であった.

第Ⅱ相試験では，白人が 72 名（91.1%），男性が 53 名（67.1%）であった．年齢の中央値は 55 歳（23～86 歳）であり，65 歳未満が 64 名（81.0%）であった．全体で，28 名（35.4%）の ECOG Performance status は 1 であり，50 名（63.3%）の ECOG Performance status は 0，1 名（1.3%）は 2 であった.

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の encorafenib 投与群間で人口学的特性に臨床的に顕著な差は認められなかった.

表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							All Patients
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	N = 47
Age (years)								
Mean (SD)	55.5 (18.17)	55.2 (6.9)	44.0 (14.1)	49.0 (16.4)	52.2 (17.7)	52.0 (16.9)	55.5 (14.7)	52.3 (15.4)
Median (min, max)	60.5 (33, 75)	54.0 (48, 66)	44.0 (30, 58)	40.0 (33, 70)	49.0 (24, 89)	52.5 (25, 74)	61.0 (26, 65)	54.0 (24, 89)
Age group (years), n (%)								
< 65	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (100)	4 (80.0)	10 (76.9)	6 (75.0)	5 (83.3)	36 (76.6)
≥ 65	3 (50.0)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	3 (23.1)	2 (25.0)	1 (16.7)	11 (23.4)
Sex, n (%)								
Female	2 (33.3)	3 (60.0)	4 (100)	1 (20.0)	5 (38.5)	3 (37.5)	4 (66.7)	22 (46.8)
Male	4 (66.7)	2 (40.0)	0	4 (80.0)	8 (61.5)	5 (62.5)	2 (33.3)	25 (53.2)
Predominant race, n (%)								
Caucasian	4 (66.7)	5 (100)	2 (50.0)	5 (100)	12 (92.3)	8 (100)	6 (100)	42 (89.4)
Asian	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (7.7)	0	0	5 (10.6)
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	6 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	47 (100)
Geographic region, n (%)								
Asia Pacific	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (75.0)	1 (20.0)	4 (30.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	16 (34.0)
North America	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	7 (53.8)	4 (50.0)	4 (66.7)	22 (46.8)
Western Europe	0	2 (40.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)	3 (37.5)	1 (16.7)	9 (19.1)
Height (cm)								
Mean (SD)	170.4 (15.0)	168.3 (8.3)	160.4 (3.0)	171.7 (10.4)	172.6 (10.1)	172.5 (7.6)	168.6 (13.3)	170.2 (10.3)

表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）（続き 1）

解析対象集団：Full Analysis Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							All Patients
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	N = 47
Median (min, max)	171.0 (152.0, 187.1)	164.0 (161.0, 180.7)	161.3 (156.0, 163.0)	176.8 (154.9, 181.0)	173.0 (158.5, 186.7)	171.6 (161.3, 183.0)	163.8 (156.0, 191.0)	170.0 (152.0, 191.0)
Weight (kg)								
Mean (SD)	65.9 (22.2)	75.4 (12.2)	62.0 (28.9)	71.9 (10.1)	81.0 (14.8)	82.1 (31.2)	80.9 (25.7)	76.1 (21.3)
Median (min, max)	62.1 (44.0, 92.5)	73.6 (64.0, 94.0)	51.2 (41.9, 103.6)	71.5 (56.2, 83.0)	89.0 (57.2, 99.5)	81.1 (44.1, 144.0)	70.4 (50.4, 114.3)	71.5 (41.9, 144.0)
Weight category (kg)								
< 55	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	2 (25.0)	1 (16.7)	8 (17.0)
≥ 55 to < 75	1 (16.7)	3 (60.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	6 (46.2)	1 (12.5)	3 (50.0)	18 (38.3)
≥ 75	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	7 (53.8)	5 (62.5)	2 (33.3)	21 (44.7)
BMI[a] (kg/m^2)								
Mean (SD)	22.1 (4.3)	26.9 (5.9)	24.0 (10.8)	24.4 (2.9)	27.1 (4.0)	27.1 (8.5)	28.5 (8.9)	26.1 (6.4)
Median (min, max)	21.9 (17.5,28.2)	23.8 (21.9,35.4)	19.8 (16.5,39.7)	23.4 (21.6,29.1)	27.1 (21.5,33.4)	26.5 (16.9,43.0)	26.3 (20.7,45.2)	25.5 (16.5,45.2)
BSA[b] (m^2)								
Mean (SD)	1.76 (0.37)	1.89 (0.14)	1.65 (0.39)	1.86 (0.17)	1.98 (0.22)	1.97 (0.41)	1.95 (0.35)	1.90 (0.30)
Median (min, max)	1.71 (1.4, 2.2)	1.91 (1.7, 2.1)	1.52 (1.4, 2.2)	1.89 (1.6, 2.0)	2.05 (1.6, 2.3)	2.00 (1.4, 2.7)	1.83 (1.5, 2.4)	1.89 (1.4, 2.7)
WHO/ECOG performance status, n (%)								
0	4 (66.7)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	7 (53.8)	4 (50.0)	6 (100)	25 (53.2)
1	2 (33.3)	3 (60.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	6 (46.2)	4 (50.0)	0	22 (46.8)

表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）（続き 2）

解析対象集団：Full Analysis Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	All Patients N = 47
***BRAF* V600 mutation type, n (%)**								
V600E	5 (83.3)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	13 (100)	8 (100)	5 (83.3)	45 (95.7)
V600K	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.3)
LDH, n (%)								
≤ Upper limit of the normal range	5 (83.3)	3 (60.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	6 (46.2)	3 (37.5)	4 (66.7)	25 (53.2)
> Upper limit of the normal range	1 (16.7)	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	7 (53.8)	5 (62.5)	2 (33.3)	22 (46.8)

Abbreviations: BID = twice daily; BMI = body mass index; *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; BSA = body surface area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.

[a] BMI (kg/m^2) = $weight/height^2$.

[b] BSA (m^2) = $234.94 \times (height^{0.422}) \times (weight^{0.515})/10000$.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 8］

表 2.7.6.9-6　人口統計学的特性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
Age (years)				
n	11	26	42	79
Mean (SD)	55.3 (9.2)	52.0 (14.2)	54.7 (14.0)	53.9 (13.4)
Median (min, max)	55.0 (43, 75)	53.5 (25, 81)	55.5 (23, 86)	55.0 (23, 86)
Age group (years), n (%)				
< 65	9 (81.8)	22 (84.6)	33 (78.6)	64 (81.0)
≥ 65	2 (18.2)	4 (15.4)	9 (21.4)	15 (19.0)
Sex, n (%)				
Female	3 (27.3)	11 (42.3)	12 (28.6)	26 (32.9)
Male	8 (72.7)	15 (57.7)	30 (71.4)	53 (67.1)
Predominant race, n (%)				
Caucasian	11 (100)	24 (92.3)	37 (88.1)	72 (91.1)
Asian	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)
Other	0	1 (3.8)	5 (11.9)	6 (7.6)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	0	2 (7.7)	1 (2.4)	3 (3.8)
Not Hispanic or Latino	11 (100)	24 (92.3)	41 (97.6)	76 (96.2)
Geographic region, n (%)				
Asia Pacific	0	3 (11.5)	0	3 (3.8)

表 2.7.6.9-6　人口統計学的特性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）（続き 1）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
North America	1 (9.1)	11 (42.3)	22 (52.4)	34 (43.0)
Western Europe	10 (90.9)	12 (46.2)	20 (47.6)	42 (53.2)
Height (cm)				
n	10	26	41	77
Mean (SD)	170.8 (6.0)	171.1 (8.2)	172.2 (9.2)	171.7 (8.5)
Median (min, max)	171.0 (162.0, 180.0)	170.1 (158.0, 186.5)	172.1 (154.9, 191.0)	171.0 (154.9, 191.0)
Weight (kg)				
n	11	26	42	79
Mean (SD)	78.2 (15.4)	73.6 (15.8)	82.0 (20.6)	78.7 (18.7)
Median (min, max)	78.0 (56.0, 109.0)	70.6 (50.0, 106.1)	77.1 (42.5, 138.5)	76.0 (42.5, 138.5)
Weight category (kg)				
< 55	0	4 (15.4)	3 (7.1)	7 (8.9)
≥ 55 to < 75	4 (36.4)	11 (42.3)	16 (38.1)	31 (39.2)
≥ 75	7 (63.6)	11 (42.3)	23 (54.8)	41 (51.9)
BMI[a] (kg/m^2)				
n	10	26	41	77
Mean (SD)	27.2 (5.8)	25.1 (4.6)	27.6 (6.0)	26.7 (5.6)

表 2.7.6.9-6　人口統計学的特性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）（続き 2）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
Median (min, max)	27.3 (21.1, 38.3)	24.0 (18.3, 35.4)	27.3 (16.4, 50.9)	26.0 (16.4, 50.9)
BSA[b] (m^2)				
n	10	26	41	77
Mean (SD)	1.95 (0.20)	1.87 (0.23)	1.99 (0.28)	1.94 (0.26)
Median (min, max)	1.95 (1.6, 2.3)	1.82 (1.5, 2.3)	1.90 (1.4, 2.7)	1.90 (1.4, 2.7)
WHO/ECOG performance status, n (%)				
0	6 (54.5)	13 (50.0)	31 (73.8)	50 (63.3)
1	5 (45.5)	12 (46.2)	11 (26.2)	28 (35.4)
2	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)

表 2.7.6.9-6　人口統計学的特性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）（続き 3）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
***BRAF* V600 mutation type, n (%)**				
V600E	10 (90.9)	22 (84.6)	37 (88.1)	69 (87.3)
V600K	0	1 (3.8)	4 (9.5)	5 (6.3)
V600R	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)
Other	1 (9.1)	2 (7.7)	1 (2.4)	4 (5.1)
LDH, n (%)				
≤ Upper limit of the normal range	7 (63.6)	14 (53.8)	22 (52.4)	43 (54.4)
> Upper limit of the normal range	4 (36.4)	12 (46.2)	18 (42.9)	34 (43.0)
Missing	0	0	2 (4.8)	2 (2.5)

Abbreviations: BMI = body mass index; *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; BSA = body surface area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; max = maximum; min = minimum; mCRC = metastatic colorectal cancer; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.

[a] BMI (kg/m^2) = $weight/height^2$.

[b] BSA (m^2) = $234.94\times(height^{0.422})\times(weight^{0.515})/10000$.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 9］

3)　治験薬の投与状況

第Ⅰb 相試験で治験薬を投与したすべての被験者の投与期間の中央値は，5.91 カ月（0.2～38.6 カ月）であり，第Ⅰb 相試験のすべての被験者 47 名のうち 36 名（76.6%）が 3 カ月超の投与を受けた．相対用量強度の中央値は encorafenib で 94.7%，binimetinib で 97.0%であった．被験者の大半［encorafenib：32 名（68.1%），binimetinib：38 名（80.9%）］の相対用量強度は 90%以上であった．

第Ⅱ相試験で治験薬を投与した mCRC の被験者の投与期間の中央値は 5.52 カ月（0.2～20.4 カ月），前治療に BRAFi を投与した悪性黒色腫の被験者で 4.25 カ月（0.2～23.2 カ月），BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者で 11.10 カ月（0.8～26.4 カ月）であった．第Ⅱ相試験のすべての被験者 79 名のうち 44 名（55.7%）が 6 カ月超の投与を受けた．相対用量強度の中央値は encorafenib で 93.7%，binimetinib で 97.9%であった．被験者の大半［encorafenib：43 名（54.4%），binimetinib：51 名（64.6%）］の相対用量強度は 90%以上であった．

2.7.6.9.3　有効性の結果

1)　第Ⅰb 相試験

(1)　副次評価項目

確定 ORR は，encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群で 53.8%（7/13 名），encorafenib 600 mg＋binimetinib 45 mg 群で 25.0%（2/8 名）であった．

確定した腫瘍縮小効果は RP2D を下回る用量のすべての群で認められ，ORR の範囲は 25.0％（encorafenib 200 mg＋binimetinib 45 mg 群）から 66.7％（encorafenib 50 mg＋binimetinib 45 mg 群）であった．

2)　第Ⅱ相試験

(1)　主要評価項目

最良総合効果，ORR 及び DCR の結果を表 2.7.6.9-7 に示した．

DCR は，mCRC の被験者集団で 63.6%［95%CI（30.8，89.1）］，前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 73.1%［95%CI（52.2，88.4）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 95.2%［95%CI（83.8，99.4）］であった．

確定 ORR は，mCRC の被験者集団で 18.2%［95%CI（2.3，51.8）］，前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 42.3%［95%CI（23.4，63.1）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 66.7%［95%CI（50.5，80.4）］であった．

表 2.7.6.9-7　最良総合効果，ORR 及び DCR の結果：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Tumor Response	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42
Best overall response[a] (Confirmed)			
Complete response (n %)	0	1 (3.8)	2 (4.8)
Partial response (n %)	2 (18.2)	10 (38.5)	26 (61.9)
Stable disease (n %)	5 (45.5)	8 (30.8)	12 (28.6)
Progressive disease (n %)	3 (27.3)	4 (15.4)	2 (4.8)
Unknown (n %)	1 (9.1)	3 (11.5)	0
Objective response rate (CR + PR) (n %)	2 (18.2)	11 (42.3)	28 (66.7)
95% CI[b]	2.3 - 51.8	23.4 - 63.1	50.5 - 80.4
Disease control rate (CR + PR + SD) (n %)	7 (63.6)	19 (73.1)	40 (95.2)
95% CI[b]	30.8 - 89.1	52.2 - 88.4	83.8 - 99.4
Best overall response[a] (Confirmed and Unconfirmed)			
Complete response (n %)	0	1 (3.8)	3 (7.1)
Partial response (n %)	3 (27.3)	14 (53.8)	32 (76.2)
Stable disease (n %)	4 (36.4)	4 (15.4)	5 (11.9)
Progressive disease (n %)	3 (27.3)	4 (15.4)	2 (4.8)
Unknown (n %)	1 (9.1)	3 (11.5)	0
Objective response rate (CR + PR) (n %)	3 (27.3)	15 (57.7)	35 (83.3)
95% CI[b]	6.0 - 61.0	36.9 - 76.6	68.6 - 93.0
Disease control rate (CR + PR + SD) (n %)	7 (63.6)	19 (73.1)	40 (95.2)
95% CI[b]	30.8 - 89.1	52.2 - 88.4	83.8 - 99.4

Abbreviations: *BRAF*i = *BRAF* inhibitor; CI = confidence interval; CR = complete response; mCRC = metastatic colorectal cancer; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; ORR = objective response rate; DCR = disease control rate.

a. Best overall response is based on Investigator's assessment using RECIST version 1.1.
b. Estimates (95% CI) for ORR and DCR were obtained using exact method.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 10］

（2）　副次評価項目

PFS 中央値は mCRC の被験者集団で 5.4 カ月［95%CI（2.1，9.0）］，前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 3.8 カ月［95%CI（3.4，9.3）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 7.5 カ月［95%CI（5.7，12.2）］であった．

DOR 中央値は，mCRC の被験者集団で 7.1 カ月［95%CI（3.8，10.5）］，前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 3.8 カ月［95%CI（2.9，12.9）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 10.9 カ月［95%CI（6.5，19.5）］であった．

OS の中央値は，mCRC の被験者集団で 9.5 カ月［95%CI（7.7，評価不能）］，前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 11.4 カ月［95%CI（5.7，20.4）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 21.6 カ月［95%CI（14.0，評価不能）］であった．

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の被験者集団別並びに encorafenib 投与量別の解析により，encorafenib の投与量 400/450 mg 及び 600 mg において PFS，DOR 及び OS は同等と推定された．

2.7.6.9.4 薬物動態の結果

1） encorafenib

Encorafenib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-8 に示した．

Encorafenib は速やかに吸収され，最高濃度到達時間（Tmax）の中央値は 0.50～2.50 時間であった．反復投与 15 日目において，血漿中 encorafenib の濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（Cmax）は，50～800 mg の投与量範囲において，わずかに用量比未満の増加を示したものの，概ね投与量に比例した増加が認められた．第Ⅰb 相試験の encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群における encorafenib の薬物動態パラメータの変動について，投与 0 時間から最終定量可能時点までの AUC（AUClast）の変動係数（CV）%値は，Day 1 が 55.8%及び Day 15 が 58.9%であった．Cmax の変動は同程度であり，Day 1 が 41.7%及び Day 15 が 62.6%であった．血漿中 encorafenib 濃度は Cmax に到達した後，速やかに減少し，消失半減期（T1/2）の幾何平均値は，Day 1 及び Day 15 で 2.88～4.63 時間であり，投与量間で同程度であった．累積係数の幾何平均値は 0.294～0.811 であり，反復投与による encorafenib の蓄積は認められず，反復投与による血漿中曝露量の低下が認められた．本試験での encorafenib の曝露パラメータは，encorafenib 単剤投与時の試験成績と類似していたことから，血漿中 encorafenib の曝露量に及ぼす binimetinib 併用投与の影響は認められないことが示された．

表 2.7.6.9-8　encorafenib の薬物動態パラメータの要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Study Day	Encorafenib Dose Level[a]	AUC_{inf} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Cycle 1 Day 1	50 mg (N=6)	2910 (106.1)	2830 (112.0)	2890 (105.4)	704 (88.1)	3.63 (19.2)
	100 mg (N=5)	10500 (55.2)	10400 (54.9)	10400 (54.9)	1850 (32.7)	3.64 (9.9)
	200 mg (N=4)	20600 (42.9)	20500 (42.9)	20500 (42.9)	3580 (43.6)	2.88 (4.2)
	400 mg (N=5)	36700 (68.4)	35500 (64.3)	35500 (64.3)	6740 (26.7)	3.87 (45.5)
	450 mg (N=13)	32400 (54.1)	31800 (55.8)	32200 (53.7)	7040 (41.7)	3.45 (11.2)
	600 mg (N=8)	52600 (46.7)	52200 (46.5)	52200 (46.5)	9880 (31.8)	3.18 (16.4)
	800 mg (N=6)	34500 (42.2)	33200 (38.3)	34300 (42.2)	5840 (57.5)	3.04 (3.1)
Study Day	**Treatment[a]/Arm**	**$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)**	**$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)**	**$C_{max,ss}$ (ng/mL)**	**$t_{1/2,ss}$ (h)**	**RA**
Cycle 1 Day 15	50 mg (N=6)	2340 (59.2)	2340 (59.2)	498 (75.5)	4.63 (24.7)	0.811 (35.7)
	100 mg (N=5)	5370 (27.0)	5370 (27.0)	1140 (34.1)	4.45 (8.7)	0.518 (72.4)
	200 mg (N=4)	4470 (37.5)	4470 (37.5)	1050 (18.5)	4.23 (30.0)	0.294 (23.4)
	400 mg (N=5)	10100 (21.4)	10100 (21.4)	3610 (35.2)	4.17 (17.4)	0.331 (41.8)
	450 mg (N=13)	13900 (58.9)	13900 (58.9)	3760 (62.6)	3.52 (17.1)	0.421 (47.4)
	600 mg (N=8)	23200 (68.9)	23200 (68.9)	6970 (123.1)	3.39 (6.6)	0.426 (56.5)
	800 mg (N=6)	17000 (103.1)	23800 (28.0)	6110 (46.7)	3.24 (14.7)	0.736 (14.5)

Geo-mean (CV% geo-mean) values were reported for the parameters.
[a]The dual combination treatment had a fixed dose of binimetinib at 45 mg BID for all encorafenib dose levels.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 12］

2）　binimetinib

Binimetinib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-9 に示した．

第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験において，binimetinib は速やかに吸収され，Tmax の中央値は 0.50～2.50 時間であった．第Ⅰb 相試験の encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群における binimetinib の薬物動態パラメータの変動について，AUClast の CV%値は，Day 1 が 47.2%及び Day 15 が 33.9%であった．Cmax の変動は同程度であり，Day 1 が 45.4%及び Day 15 が 39.0%であった．Encorafenib 併用投与時の Day 1 の T1/2 の幾何平均値は 1.81～2.52 時間，Day 15 の定常状態における T1/2（T1/2,ss）の幾何平均値は 2.46～6.37 時間であった．累積係数の幾何平均値は 0.506～1.50 であり，反復投与による binimetinib の蓄積は認められなかった．本試験での binimetinib の曝露パラメータは，binimetinib 単剤投与時の試験成績と類似していたことから，血漿中 binimetinib の曝露量に及ぼす encorafenib 併用投与の影響は認められないことが示された．

表 2.7.6.9-9　binimetinib の薬物動態パラメータの要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Study Day	Encorafenib Dose Level[a]	AUC_{inf} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Cycle 1 Day 1	50 mg (N=6)	1850 (73.6)	1720 (66.9)	1790 (74.7)	527 (78.9)	2.33 (17.5)
	100 mg (N=5)	1880 (28.6)	1890 (37.6)	1810 (29.5)	572 (25.8)	2.29 (29.7)
	200 mg (N=4)	3070 (103.6)	2740 (99.4)	2970 (101.5)	770 (112.5)	2.06 (25.8)
	400 mg (N=5)	1770 (57.7)	1720 (49.7)	1700 (57.8)	493 (48.9)	2.48 (18.6)
	450 mg (N=13)	2470 (49.3)	2110 (47.2)	2390 (48.2)	735 (45.4)	2.18 (20.3)
	600 mg (N=8)	2800 (49.3)	2530 (48.5)	2730 (49.1)	821 (46.1)	2.10 (14.0)
	800 mg (N=6)	2310 (18.9)	2080 (21.5)	2240 (20.0)	605 (26.8)	1.92 (31.5)
Study Day	**Treatment[a]/Arm**	**$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)**	**$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)**	**$C_{max,ss}$ (ng/mL)**	**$t_{1/2,ss}$ (h)**	**RA**
Cycle 1 Day 15	50 mg (N=6)	2690 (50.0)	2690 (50.0)	648 (40.9)	4.63 (31.4)	1.50 (16.8)
	100 mg (N=5)	2480 (37.7)	2480 (37.7)	526 (48.9)	4.65 (30.1)	1.25 (12.3)
	200 mg (N=4)	2300 (92.2)	2300 (92.2)	532 (92.0)	3.28 (NE)	1.06 (13.4)
	400 mg (N=5)	1880 (59.0)	1880 (59.0)	464 (84.9)	4.01 (38.8)	0.938 (40.1)
	450 mg (N=13)	2420 (33.9)	2420 (33.9)	595 (39.0)	3.48 (28.5)	0.987 (32.0)
	600 mg (N=8)	2210 (67.9)	2210 (67.9)	651 (52.1)	NE (NE)	0.928 (34.4)
	800 mg (N=6)	2500 (20.2)	2500 (20.2)	705 (27.5)	2.91 (5.3)	1.13 (36.7)

Geo-mean (CV% geo-mean) values were reported for the parameters. NE: not estimable.
[a] The dual combination treatment had a fixed dose of binimetinib at 45 mg BID for all encorafenib dose levels..

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 13］

3）　AR00426032

第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験において，AR00426032 の Tmax の中央値は 1.50～2.50 時間であった．第Ⅰb 相試験の encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群における AR00426032 の薬物動態パラメータの変動について，AUClast の CV%値は，Day 1 が約 40.9%及び Day 15 が 82.0%であった．Cmax の変動は同程度であり，Day 1 が 40.4%及び Day 15 が 67.6%であった．Binimetinib に対する AR00426032 の AUC の比（AUC の幾何平均値より算出）は，Day 1 及び Day 15 において 2.93%～19.4%であった．Encorafenib 併用投与時 T1/2 の幾何平均値は，Day 1 が 2.00～3.10 時間，Day 15 が 2.07～6.12 時間であった．累積係数の幾何平均値は 0.285～0.953 であり，反復投与による AR00426032 の蓄積は認められず，血漿中曝露量の低下が認められた．

4）　バイオマーカー

サンプル数が十分ではなかったため，バイオマーカーの解析は計画通り実施できなかった．バイオマーカーの結果は被験者ごとに一覧表に示した．

2.7.6.9.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 18.1 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の安全性の要約を表 2.7.6.9-10 及び表 2.7.6.9-11 にそれぞれ示した．

a） 第Ⅰb 相試験

第Ⅰb 相試験で治験薬を投与した 93.6%（44/47 名）に有害事象が発現した．重篤な有害事象は 40.4%（19/47 名）に発現し，各群 1～4 名に発現が認められた．試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に 14.9%（7/47 名）が死亡したが，治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった．用量調節又は投与中断に至った有害事象は 70.2%（33/47 名）に発現し，最も発現頻度の高かった有害事象は投与群間で類似していた．投与中止に至った有害事象は，8.5%（4/47 名）に発現した．

検討したすべての群のうち，DLT が encorafenib 800 mg 群 2.3%（1/44 名）のみに発現した．DLT を発現した被験者（被験者識別コード k-004* ）は，治験薬との因果関係が否定できない非重篤な有害事象である Grade 3 の関節炎を発現した．Encorafenib＋binimetinib の併用投与の RP2D は，最終的に encorafenib 450 mg QD＋binimetinib 45 mg BID と決定した．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.9-10　安全性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Safety Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							All Patients
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	N = 47
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of patients with AEs regardless of causality by worst severity[a]	6 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	47 (100)
Grade 1	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	1 (12.5)	0	3 (6.4)
Grade 2	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	5 (38.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	14 (29.8)
Grade 3	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (80.0)	7 (53.8)	5 (62.5)	4 (66.7)	27 (57.4)
Grade 4	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (6.4)
Grade 3 or 4	4 (66.7)	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (80.0)	7 (53.8)	6 (75.0)	5 (83.3)	30 (63.8)
Deaths[a]	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (15.4)	0	1 (16.7)	7 (14.9)
SAE[b]	3 (50.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	4 (30.8)	4 (50.0)	3 (50.0)	19 (40.4)
Treatment-related AEs (all grades)	6 (100)	4 (80.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	44 (93.6)
AEs leading to discontinuation (all grades)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	0	4 (8.5)
AEs requiring dose interruption and/or change (all grades)	4 (66.7)	2 (40.0)	4 (100)	4 (80.0)	8 (61.5)	6 (75.0)	5 (83.3)	33 (70.2)
AEs requiring additional therapy (all grades)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	12 (92.3)	6 (75.0)	6 (100)	44 (93.6)
AEs of special interest (all grades)[b]	6 (100)	4 (80.0)	4 (100)	4 (80)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	45 (95.7)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients with the event; QD = once daily; SAE = serious AE.
MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of AEs.
[a] Only deaths and AEs occurring during treatment or within 30 days of the last study treatment were reported. Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 19］

b）　第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験で治験薬を投与した 97.5%（77/79 名）に有害事象が発現した．重篤な有害事象は，mCRC の被験者集団で 36.4%（4/11 名），前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 46.2%（12/26 名），BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 35.7%（15/42 名）に発現した．治験薬投与期間中に 10.1%（8/79 名）が死亡したが，治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった．用量調節又は投与中断に至った有害事象は 49.4%（39/79 名）に発現し，BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団に発現した有害事象の頻度 54.8%（23/42 名）は，前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団 42.3%（11/26 名）及び mCRC の被験者集団 45.5%（5/11 名）と同程度であった．

表 2.7.6.9-11　安全性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Safety Set

	mCRC N = 11 n (%)	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26 n (%)	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42 n (%)	All Patients N = 79 n (%)
Number (%) of patients with AEs regardless of causality by worst severity[a]	11 (100)	26 (100)	42 (100)	79 (100)
Grade 1	1 (9.1)	4 (15.4)	8 (19.0)	13 (16.5)
Grade 2	6 (54.5)	7 (26.9)	9 (21.4)	22 (27.8)
Grade 3	4 (36.4)	13 (50.0)	19 (45.2)	36 (45.6)
Grade 4	0	2 (7.7)	6 (14.3)	8 (10.1)
Grade 3 or 4	4 (36.4)	15 (57.7)	25 (59.5)	44 (55.7)
Deaths[a]	0	5 (19.2)	3 (7.1)	8 (10.1)
SAE [b]	4 (36.4)	12 (46.2)	15 (35.7)	31 (39.2)
Treatment- related AEs (all grades)	11 (100)	26 (100)	40 (95.2)	77 (97.5)
AEs leading to discontinuation (all grades)	1 (9.1)	2 (7.7)	4 (9.5)	7 (8.9)
AEs requiring dose interruption and/or change (all grades)	5 (45.5)	11 (42.3)	23 (54.8)	39 (49.4)
AEs requiring additional therapy (all grades)	9 (81.8)	23 (88.5)	32 (76.2)	64 (81.0)
AEs of special interest (all grades)	11 (100)	26 (100)	41 (97.6)	78 (98.7)

Abbreviations: AE = adverse event; *BRAF*i = *BRAF* inhibitor; DLT = dose-limiting toxicity; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients with the event; SAE = serious AE.

[a] Only deaths and AEs occurring during treatment or within 30 days of the last study treatment were reported. Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Note: MedDRA Version 18.1 was used for the reporting of AEs.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CMEK162X2110 試験）Table 20］

（2）　有害事象の分析

第Ⅰb 相試験，第Ⅱ相試験及び第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験について，Grade 1～4 の有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.9.7-1，表 2.7.6.9.7-2 及び表 2.7.6.9.7-3 に，Grade 5（死亡）の有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.9.7-4，表 2.7.6.9.7-5 及び表 2.7.6.9.7-6 に，Grade 1～4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.9.7-7，表 2.7.6.9.7-8 及び表 2.7.6.9.7-9 に示した．

a）　第Ⅰb 相試験

すべての投与群で 40%以上の被験者に発現した有害事象は，悪心 55.3%（26/47 名），下痢 53.2%（25/47 名），疲労 44.7%（21/47 名）及び便秘 40.4%（19/47 名）であった．これらの発現頻度は投与群間で概ね同程度であり，高用量の encorafenib 群で悪心及び下痢の発現頻度が高かった．

10%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 10.6%（5/47 名）であった．全体的に，最も発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は高用量群で概ね高かった．

すべての投与群で 3 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，リパーゼ増加 10.6%（5/47 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6.4%（3/47 名）であった．

b） 第Ⅱ相試験

mCRC の被験者集団及び前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で最も発現頻度の高かった有害事象は，下痢［それぞれ 72.7%（8/11 名）及び 53.8%（14/26 名）］であったが，BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で最も発現頻度の高かった有害事象は悪心［47.6%（20/42 名）］であり，他の被験者集団で両事象が発現した頻度と類似していた．すべての被験者集団で嘔吐も発現頻度が高く，mCRC の被験者集団で 54.5%（6/11 名），前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の患者集団で 34.6%（9/26 名），BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 33.3%（14/42 名）であった．

6 名以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（7/79 名），次いで貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリパーゼ増加が各 7.6%（6/79 名）であった．全体的に，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は mCRC の被験者集団で低かった．

3 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（7/79 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 7.6%（6/79 名），下痢及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 5.1%（4/79 名）並びに高クレアチニン血症 3.8%（3/79 名）であった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）の死亡は，第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験で 15 名［第Ⅰb 相試験：14.9%（7/47 名），第Ⅱ相試験：10.1%（8/79 名）］であった．1 名（2.1%）のみ（第Ⅰb 相試験の encorafenib 200 mg 群）第 1 サイクルの治験薬投与中に死亡した．

第Ⅰb 相試験での死亡理由はすべて PD であった．第Ⅱ相試験では，8 名中 6 名が PD により死亡した．また，心筋梗塞による死亡が 1 名，原因不明の死亡が 1 名認められたが，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．

（2） その他の重篤な有害事象

第Ⅰb 相試験で，最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は癌疼痛 6.4%（3/47 名），次いで腹痛，悪心，嘔吐，発熱，浮動性めまい，痙攣発作及び急性腎不全が各 4.3%（2/47 名）であった．

第Ⅱ相試験で，最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は嘔吐 7.6%（6/79 名）であり，次いで，悪心及び発熱が各 6.3%（5/79 名），高クレアチニン血症 5.1%（4/79 名），低ナト

リウム血症 3.8%（3/79 名）並びに貧血，下痢，腸閉塞及び頭痛が各 2.5%（2/79 名）であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

第Ⅰb 相試験で，投与中止に至った有害事象の発現頻度は 8.5%（4/47 名）であった．投与中止に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 4.3%（2/47 名）並びに網膜静脈閉塞及び発熱が各 2.1%（1/47 名）であった．

第Ⅱ相試験で，投与中止に至った有害事象の発現頻度は 8.9%（7/79 名）であった．投与中止に至った有害事象は急性腎不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高クレアチニン血症，心筋梗塞，四肢痛及び末梢性ニューロパチーが各 1.3%（1/79 名）であった．

b） 治験薬の投与延期／投与中断又は減量に至った有害事象

第Ⅰb 相試験で，治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 70.2%（33/47 名）で，このうち Grade 3 の治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 46.8%（22/47 名）であった．Encorafenib 又は binimetinib の減量又は投与中断に至った発現頻度の高い有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リパーゼ増加，霧視，悪心及び発熱であったが，これらの有害事象以外の発現頻度は各投与群で 2 名未満であった．

第Ⅱ相試験で，治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 49.4%（39/79 名）で，このうち Grade 3 の治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 30.4%（24/79 名）であった．治験薬の減量又は投与中断に至った発現頻度の高い有害事象（全体集団で 2 名超に発現）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加，下痢，疲労，高クレアチニン血症，リパーゼ増加，悪心，発熱及び網膜症であった．

c） 注目すべき有害事象

第Ⅰb 相試験で，注目すべき有害事象（Grade を問わず）は，97.9%（46/47 名）の被験者に発現した．Grade を問わず 20%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は，悪心 55.3%（26/47 名），下痢 53.2%（25/47 名），便秘 40.4%（19/47 名），嘔吐及び腹痛が各

38.3%（18/47 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21.3%（10/47 名），疲労 44.7%（21/47 名），四肢痛 25.5%（12/47 名）及び霧視 23.4%（11/47 名）であった．ほとんどの注目すべき有害事象は，Grade 1 又は 2 であった．

第Ⅱ相試験で，注目すべき有害事象（Grade を問わず）は，100%（79/79 名）の被験者に発現した．20%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は，疲労 30.4%（24/79 名），下痢 51.9%（41/79 名），悪心 46.8%（37/79 名），嘔吐 36.7%（29/79 名），便秘 25.3%（20/79 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 25.3%（20/79 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 22.8%（18/79 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 24.1%（19/79 名），霧視 20.3%（16/79 名）及び網膜症 21.5%（17/79 名）であった．ほとんどの注目すべき有害事象は，Grade 1 又は 2 であった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.9.7.1 項に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

第Ⅰb 相試験で，ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液学的検査の項目は，フィブリノゲン減少 8.5%（4/47 名），リンパ球減少 2.1%（1/47 名）及び好中球減少 4.3%（2/47 名）であった．

第Ⅱ相試験で，ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液学的検査の項目は，フィブリノゲン減少 10.1%（8/79 名），ヘモグロビン減少 2.5%（2/79 名），白血球増加 1.3%（1/79 名）及びリンパ球減少 5.1%（4/79 名）であった．

ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 4 になった血液学的検査の項目は，第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験ともに認められなかった．

第Ⅰb 相試験で，ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液生化学検査の項目は，アミラーゼ増加 2.1%（1/47 名），ブドウ糖増加 4.3%（2/47 名），リパーゼ増加 10.6%（5/47 名）及びナトリウム減少 6.4%（3/47 名）であった．

第Ⅱ相試験で，ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液生化学検査の項目は，アルブミン減少 1.3%（1/79 名），アミラーゼ増加 2.5%（2/79 名），クレアチニン増加 5.1%（4/79 名），ブドウ糖増加 2.5%（2/79 名），リパーゼ増加 10.1%（8/79 名），マグネシウム増加 1.3%（1/79 名），リン酸塩減少 1.3%（1/79 名），ナトリウム減少 3.8%（3/79 名）及びトリグリセリド増加 1.3%（1/79 名）であった．

ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 4 になった血液生化学検査の項目は，第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験ともに認められなかった．

（2） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a） バイタルサイン

第Ⅰb 相試験中にバイタルサインの異常所見として，高血圧が 4.3%（2/47 名），低血圧が 2.1%（1/47 名）に発現した．脈拍数増加が 4.3%（2/47 名），脈拍数減少が 2.1%（1/47 名）に発現した．体温上昇が 2.1%（1/47 名），体温低下が 12.8%（6/47 名）に発現した．体重増加が 27.7%（13/47 名），体重減少が 6.4%（3/47 名）に発現した．ベースラインからの顕著なバイタルサイン変化の割合は encorafenib の投与群間で臨床的に著明な差は認められなかった．

第Ⅱ相試験中にバイタルサインの異常所見として，高血圧が 2.5%（2/79 名），低血圧が 5.1%（4/79 名）に発現した．脈拍数増加は認められず，脈拍数減少が 1.3%（1/79 名）に発現した．体温上昇が 2.5%（2/79 名），体温低下が 3.8%（3/79 名）に発現した．体重増加が 17.7%（14/79 名），体重減少が 11.4%（9/79 名）に発現した．ベースラインからの顕著なバイタルサイン変化の割合は被験者集団間で臨床的に著明な差は認められなかった．

b） WHO/Eastern Cooperative Oncology Group Performance status（WHO/ECOG Performance status）

被験者の大部分はベースライン時の ECOG Performance status が 0 又は 1 であった．一部の被験者は，治験期間中により高いスコアに転じたが，大多数の被験者は 2 を上回ることはなかった．第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験における，被験者集団別及び encorafenib 投与群別の解析結果から，400/450 mg 及び 600 mg の encorafenib 投与群別の ECOG Performance status は同等の結果であることが示された．

c） 心電図

第Ⅰb 相試験中に QTcF 又は Bazett’s 式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）が 500 ms 超となった被験者は認められず，心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に関連する有害事象は認められなかった．

第Ⅱ相試験中に QTcF 又は QTcB が 500 ms 以上となった被験者は認められなかった．第Ⅱ相試験で Grade 3 の ECG QT 延長が 1 名に発現し，治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された．当該有害事象は 6 日後に回復した．

第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験における，被験者集団別及び encorafenib 投与群別の解析結果から，QTcF 値のベースラインからの変化量は，400/450 mg 及び 600 mg の encorafenib の投与群間で同等の結果であることが示された.

2.7.6.9.6 結論

本第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験で encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の 2 剤併用療法は，管理可能な安全性プロファイルを示し，有効性の結果は第Ⅲ相試験での更なる検討を支持するものであった.